

PCT

WORLD PATENT ORGANIZATION
International Office

[logo]

INTERNATIONAL PATENT APPLICATION PUBLISHED IN ACCORDANCE WITH
THE AGREEMENT ON INTERNATIONAL COOPERATION IN THE AREA OF PATENTS (PCT)

(51) International Patent Cl. ⁶ : A61K 9/00	A1	(11) Internat. Pub. No. WO6/19195 (43) Internat. Pub. Date: June 27, 1995 (06/27/1995)
(21) International Appl. No.: PCT/FR95/01712 (22) International Appl. Date: December 21, 1995 (12/21/1995) (30) Priority data: 94/15501 December 22, 1994 (12/22/1994) FR (71) Applicant (for all designated states except US): LABORATOIRE INNOTHERA FR/FR); 10, avenue Paul-Vaillant-Couturier, F-94111 Arcueil (FR) (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (US only): MEIGNANT, Catherine (FR/FR); 42-52, rue de l'Aqueduc, F-75010 Paris (FR). (74) Attorney: DUPUIS-LATOIR, Dominique; Cabinet Bardehle, Pagenberg & Partner, 45, avenue Montaigne, F-75008 Paris (FR)	(81) Designated states: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LR, LT, LV, MD, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, UA, UG, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published: - with International Search Report. BEST AVAILABLE COPY	
(54) Title: UNIT DOSAGE FORM INTENDED FOR VAGINAL USE THAT CAN BE USED AS A LOCAL CONTRACEPTIVE AND/OR FOR COMBATTING SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AND/OR HIV (57) Abstract <p>This dosage form, comprising on one hand an outer jacket containing gelatin and on the other a non-aqueous liquid or semi-liquid inner phase containing an active principle in solution, is characterized by the fact that the active principle is constituted by a spermicide and that the inner phase includes, in addition to the active principle: in major proportions, a lipophilic agent compatible with the rubber latex of a condom; in minor proportions at least one hydrodispersible agent; at least one bioadhesion agent; and at least one agent to gel the lipophilic agent. This dosage form, intended for the vaginal route, which provides the known advantages of a soft capsule, has properties that are simultaneously spermicidal, antiseptic, and lubricating and, in addition, is safely compatible with condoms, without risk of deteriorating the rubber latex of the latter.</p>		

[Lower half - pg 2]

SOLELY FOR INFORMATIONAL PURPOSES

Codes used to identify the countries parties to the PCT, on the cover pages of brochures publishing international patent applications by virtue of the PCT

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

[Translator's Note: the names of the countries have not been translated]

**Unit dosage form intended for the vaginal route
that can be used as a local contraceptive and/or to combat
sexually transmitted diseases and/or HIV**

The present invention relates to a unit dosage form of the soft capsule type, that is, comprising on one hand an outer jacket containing gelatin and on the other an non-aqueous liquid or semi-liquid inner phase containing a spermicidal active principle in solution.

More particularly, it relates to a dosage form of this type intended for the vaginal route that can be used as a local contraceptive and/or to combat sexually transmitted diseases and/or HIV.

At the present time there are numerous spermicidal products in the form of ovules, creams, sponges impregnated with cream or solution, and tablets for local contraception. Spermicidal agents are all by nature surfactants (surface-active agents).

For example, the patents US 4,983,393 and 5,069,906 describe a solidified gel composition which dissolves in the presence of vaginal

fluids, EP 0,587,431 describes an ovule that dissolves in the vagina, containing a water-soluble lyophilized foam and a spermicide, and US 4,187,286 describes a ovule containing a mixture of polyethylene glycol, a spermicide, a thickening agent, an effervescent agent and alginic acid. EP 0,359,402 describes an extended action contraceptive ovule containing a spermicide, a polymer gum, a dispersion agent and, as the major excipient, a polyoxyethylene glycol(PEG), but it is a homogeneous, solid dosage form, the composition of which cannot be adapted to the inner phase of a soft capsule, taking into account the strongly hydrophilic nature of the PEG which would spontaneously destructure the outer gelatin phase.

The dosage form known as a "soft capsule" is itself well known, with an outer phase that is initially solid, and thus easy to manipulate and put in place, containing gelatin, in particular constituted of gelatin and glycerol, enclosing a liquid or semi-liquid inner phase containing a therapeutic agent.

For example, FR 2,372,635 describes a soft capsule in which the inner phase is mainly constituted of a surfactant, and thus incompatible with use by the vaginal route because of intolerance of the mucosa; EP 0,121,321 describes a soft capsule containing an active principle, dissolved or in suspension, and a composition preventing the soft capsule from becoming fragile.

Moreover, the development in recent years of sexually transmitted diseases (STD), including HIV infections in particular, has led to wider and wider use of condoms.

It is however recommended to combine the use of the condom with that of an appropriate lubricating agent, that is, one that does not degrade the mechanical resistance properties of the condom and does not increase its porosity because of an attack on the latex.

For example, EP 0,457,127 describes a silicone oil-based lubricant to treat the latex of condoms, EP 0,475,664 describes a lubricating composition and its use with condoms, and FR 2,666,587 describes a lubricant containing a polydimethylsiloxane.

On the other hand, it is also recommended that for greater safety the use of a condom be combined with that of a spermicidal product (when the condom is used for contraceptive purposes) and/or that of an agent that is protective against sexually transmitted diseases (when the condom is used for STD prevention purposes).

One of the goals of the invention is to propose a dosage form that answers to these different needs thanks to a unit form intended for the vaginal route that offers the known advantages of the soft capsule, has properties that are at the same time spermicidal, antiseptic and lubricating, and is in addition reliably compatible with condoms, without risk of deteriorating the rubber latex of the latter.

According to studies of the literature, a large number of formulations administered vaginally (gels, ovules, soft capsules and the like) have

the property of altering the physical characteristics of the rubber latex of condoms.

A major problem lies in the fact that the rubber latex of condoms loses its properties, particularly bursting strength, when it is put in contact with a large number of formulations administered by the vaginal route.

On the other hand, the dosage form must be well tolerated, stable and pharmaceutically acceptable.

It should respond to many requirements, i.e.

- provide bioadhesion so as to avoid the phenomenon of overflow as much as possible,
- assure the compatibility of the vehicles with the active principle,
- favor the homogenization of the inner phase with vaginal secretions while imparting a certain hydrophilic character, still assuring that this hydrophilic nature is compatible with the outer phase containing gelatin so as not to denature it (otherwise the capsule would dissolve by itself before even being used).
- choose ingredients compatible with both the outer phase and the rubber latex of the condoms.

The present invention resolves the problems mentioned above by proposing a unit dosage form of the above-mentioned type, characterized by the fact that the active principle is constituted by a spermicide and that the inner phase contains, in addition to the active principle: in major proportions, a lipophilic agent compatible with the rubber latex of a condom; in minor proportions at least one hydrodispersible agent; at least one bioadhesion agent; and at least one gelling agent for the lipophilic agent.

In accordance with a number of advantageous secondary characteristics:

- the spermicide is chosen from among benzalkonium chloride, benzethonium chloride, cetylpyridinium chloride, methylbenzethonium chloride, tetradecyltrimethylammonium bromide, benzalkonium bromide, monylphenyl [sic] ethers, lauryl ethers, and octoxynols, this spermicide more particularly being cationic in nature, and advantageously benzalkonium chloride;
- the lipophilic agent compatible with the rubber latex of a condom is a silicone oil;
- the hydrodispersible agent is a non-ionic, non-surfactant compound, preferably chosen from among the group comprising esters of fatty acids and polyols, the ether of lauric alcohol and polyethylene glycol, polyoxyethylenated castor oil, polyoxyethylenated glycerides, polyoxyethylene glycols, sucroglycerides of palm oil, and rectified ethyldiethylene glycol, advantageously a mixture of polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate and polyoxyethylene glycol;

- the bioadhesion agent is a biocompatible polymer, preferably chosen from among the carboxyvinyl acids, carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, gelose, aluminum silicate, carrageenates, and carob gum, more particularly hydroxypropylcellulose;
- the gellant for the lipophilic agent is chosen from among the group comprising silica, aluminum monostearate, aluminum tristearate, and cetyl alcohol, more particularly silica;
- the inner phase compatible with the rubber latex of a condom corresponds to the general formula: benzalkonium chloride, 50% solution, 0.265 to 2.65 g; silica, 5 to 7 g; hydroxypropylcellulose, 6 to 8 g; polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate, 9 to 11 g; polyoxyethylene glycol 400, 4 to 6 g; silicone oil, q.s. 100 g.

The invention also has as its subject a process for obtaining the unit dosage form, which is characterized by the fact that it consists of: a) addition with stirring of a solution of benzalkonium chloride to silicone oil; b) incorporation into the mixture a) of polyoxyethylene glycol 400 and polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate in liquid form; c) mixing the product b) for a sufficient period of time to obtain good homogenization; d) addition to the product c) of hydroxypropylcellulose; e) mixing product d); f) incorporation of silica; and g) stirring until the final product is obtained, which is introduced into the jacket containing gelatin.

◇

Various advantages and characteristics of the present invention will be apparent from the following implementation examples.

In all the examples of the present invention, the content of the inner phase is mentioned, it being understood that the latter is introduced into an outer jacket containing gelatin, in particular an outer jacket made of gelatin/glycerol and known by the term "soft capsule."

The examples are given for a 100-gram quantity unless otherwise stated.

Example 1

Benzalkonium chloride, 50% solution	2.65	g
Aluminum tristearate	2	g
Methylcellulose	10	g
Polyoxyethylenated glycerides (Labrafil CS 1944®)	10	g
Silicone oil	qs 100	g
(i.e. oil 75.35% and hydrodispersible agent 10%)		

Example 2

Nonoxynol 9	8	g
Cetyl alcohol	5	g
Carboxyvinyl acid Carbopol 944 P®)	2	g
Hydroxypropylmethylcellulose	5	g
Polyoxyethylene glycol 400	7	g
Silicone oil	qs 100	g
(i.e. oil 73% and hydrodispersible agent 7%)		

Example 3

Lauryl ether (Laureth 9)	7	g
Silica	5	g
Carboxyvinyl acid (Carbopol 944 P®)	2	g
Monolaurate of polyoxyethylene glycol 400	4	g
Polyoxyethylenated glycerides (Labrafil CS 1944®)	8	g
Silicone oil	qs 100	g
i.e. oil 74% and hydrodispersible agents 12%)		

Example 4

Benzalkonium chloride (50% solution)	2	g
Silica	5	g
Methylcellulose	8	g
Polyoxyethylenated castor oil	7	g
Polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate (Cetiol HE®)	8	g
Silicone oil	qs 100	g
i.e. oil 72% and hydrodispersible agents 13%)		

Example 5

Benzethonium chloride	1	g
Aluminum monostearate	2	g
Hydroxypropylmethylcellulose	7	g
Polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate (Cetiol HE®)	9	g
Polyoxyethylene glycol 400	6	g
Silicone oil	qs 100	g
(i.e. oil 75% and hydrodispersible agents 15%)		

Example 6

Octoxynol 9	6	g
Cetyl alcohol	5	g
Carboxyvinyl acid (Carbopol EX 55®)	3	g
Polyoxyethylenated glycerides (Labrafil CS 1944®)	7	g
Silicone oil	qs 100	g
(i.e. oil 79% and hydrodispersible agent 7%)		

Example 7

Methylbenzethonium chloride	1.5	g
Silica	6	g
Carboxymethylcellulose	7	g
Monolaurate of polyoxyethylene glycol 400	4	g
Rectified ethyldiethylene glycol (Transcutol®)	2	g
Silicone oil	qs 100	g
(i.e. oil 79.5% and hydrodispersible agents 6%)		

Example 8

Benzalkonium chloride, 50% solution	2.52	g
Aluminum tristearate	1.5	g
Methylcellulose	5	g
Polyoxyethylenated glycerides (Labrafil CS 1944®)	8	g
Polyoxyethylene glycol 200	4	g
Silicone oil	qs 100	g
(i.e. oil 78.98% and hydrodispersible agents 12%)		

Example 9

Benzalkonium chloride (50% solution)	2.52	g
Silica	6	g
Hydroxypropylcellulose	7	g
Polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate (Cetiol HE®)	10	g
Polyoxyethylene glycol 400	5	g
Silicone oil	qs 100	g
(i.e. oil 69.48% and hydrodispersible agents 15%)		

The unit dosage form in accordance with the invention as illustrated by the above examples has the advantage of being simultaneously lubricating and spermicidal, while also having efficacious properties against sexually transmitted diseases and HIV, and still remaining compatible with the rubber latex of condoms.

The tests of the compatibility between the unit dosage form of the invention and the rubber latex of the condoms in accordance with the standard AFNOR NF S 97-031 of May, 1993, showed that in no way did any significant degradation of the properties of the condoms, particularly their bursting strength, occur.

Tests were carried out at the [French] National Testing Laboratory on the samples presented, that is, on 50 soft capsules corresponding to the formulation in Example 9, above.

The test procedure was as follows: a bursting test (measurement of the bursting volume and pressure) as defined in the standard NF S 97-031 of May, 1993, § 5.2, was carried out on 20 male condoms of each reference number under the following conditions:

- male condoms, ready for use (lubricated and packed in individual wrappers);
- male condoms, same conditions as above, having in addition a quantity of 500 ± 30 mg of a product referred to above applied with a brush for 30 minutes.

The three reference numbers of the male condoms used for the tests were:

- Prophyltex "SN Special," smooth surface, Lot No. 231 005, thickness 60 μ m;
- Prophyltex "Stymuleve," textured surface, Lot No. 341 201, thickness 60 μ m;
- Manix "Contact," smooth surface, Lot No. LD 103 F12, thickness 50 μ m.

The results obtained were as follows:

Reference Condom	Bursting volume (dm ³)		Bursting pressure (kPa)	
	Not Coated	Coated	Not Coated	Coated
Prophyltex "SN Special"				
Average value	30.2	40.2	1.87	1.92
Standard deviation	4.6	1.9	0.18	0.08
Prophyltex "Stymuleve"				
Average value	37.9	32.2	1.65	1.60
Standard deviation	5.2	8.2	0.09	0.10
Manix "Contact"				
Average value	37.9	40.4	1.56	1.46
Standard deviation	5.2	5.1	0.08	0.12

These tests permitted the conclusion that there was no significant modification of the bursting volume and pressure before and after application of a quantity of a product in accordance with the invention.

To satisfy the concepts of bioadhesion of the dosage form of the invention and to avoid as much as possible the phenomenon of overflow, the inner phase includes, in the examples in the present invention, some biocompatible bioadhesive polymers that have the property of maximum incorporation of humidity to increase the viscosity of the unit dosage form in accordance with the invention and thus to prolong the retention of this dosage form in situ.

The compatibility of the vehicles with the cationic surfactant constituting the active principle is obtained by the use of non-ionic excipients.

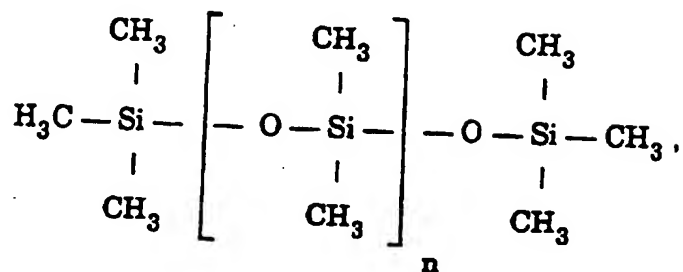
To satisfy the concepts of bioadhesion, nonionic polymers compatible with the inner phase are introduced; these nonionic polymers are preferably cellulose derivatives.

The phenomenon of overflow due to gelling of the non-aqueous inner phase is maximally avoided by the use of an agent that gels the lipophilic agent.

In the invention, at least one of the ingredients of the inner phase favors the homogenization of the lipophilic derivative that is the essential constituent of the fatty phase with the vaginal secretions, bringing a somewhat hydrophilic character to the unit dosage form. This character must nevertheless remain compatible with the outer phase because under the influence of too great an internal hydrophilicity the external framework of the gelatin would be destroyed.

The lipophilic constituent of the invention is compatible with the surfactant, with the jacket containing gelatin and, above all, with the rubber latex of the condoms. In the present invention, the lipophilic

agent used is a silicone oil, in particular polydimethylsiloxane, corresponding to the formula:



in which n is between 400 and 1200.

This is a clear, colorless, odorless liquid of various viscosities, practically insoluble in water and in methanol, miscible with ethyl acetate, chloroform, ether, methyl ethyl ketone, carbon tetrachloride and toluene, and very difficultly soluble in water [sic].

The silicone oil used, dimethylpolysiloxane of the type Dimethicone 1000®, conforms to the French Pharmacopeia, Tenth Edition, and the European Pharmacopeia, Second Edition. The viscosity is between 950×10^{-6} and $1050 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ (950 and 1050 centistokes).

The present invention thus relates to a unit dosage form intended for the vaginal route, in the form of a soft capsule, particularly appropriate for use with the rubber latex of condoms, which provides a contraceptive action with efficacious properties against sexually transmitted diseases and HIV.

CLAIMS

1. Unit dosage form intended for the vaginal route that can be used as a local contraceptive and/or to combat sexually transmitted diseases and/or HIV, comprising, on one hand, an outer jacket containing gelatin and, on the other, a non-aqueous liquid or semi-liquid inner phase containing an active principle in solution, characterized by the fact that the active principle is constituted by a spermicide and that the inner phase contains, in addition to the active principle: in major proportions, a lipophilic agent compatible with the rubber latex of a condom; in minor proportions, at least one hydrodispersible agent; at least one bioadhesion agent; and at least one agent to gel the lipophilic agent.
2. Unit dosage form as in claim 1, characterized by the fact that the spermicide is chosen from among benzalkonium chloride, benzethonium chloride, cetylpyridinium chloride, methylbenzethonium chloride, tetradecyltrimethylammonium bromide, benzalkonium bromide, monylphenyl [sic] ethers, lauryl ethers, and octoxynols.
3. Unit dosage form as in claim 2, characterized by the fact that more particularly the spermicide is cationic in nature.
4. Unit dosage form as in claim 3, characterized by the fact that the spermicide is benzalkonium chloride.
5. Unit dosage form as in claim 1, characterized by the fact that the lipophilic agent compatible with the rubber latex of a condom is a silicone oil.
6. Unit dosage form as in claim 1, characterized by the fact that the hydrodispersible agent is a non-surfactant nonionic compound.
7. Unit dosage form as in claim 6, characterized by the fact that the non-surfactant, nonionic, hydrodispersible agent is chosen from the group comprising esters of fatty acids and polyols, the ether of lauryl alcohol and polyethylene glycol, polyoxyethylenated castor oil, polyoxyethylenated glycerides, polyoxyethylene glycols, palm oil sucroglycerides, and rectified ethyldiethylene glycol.
8. Unit dosage form as in claim 7, characterized by the fact that the non-surfactant nonionic hydrodispersible agent is a mixture of polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate and polyoxyethylene glycol.
9. Unit dosage form as in claim 1, characterized by the fact that the bioadhesion agent is a biocompatible polymer.
10. Unit dosage form as in claim 9, characterized by the fact that the polymer is chosen from among the carboxyvinyl acids, carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, gelose, aluminum silicate, carrageenates, and carob gum.

11. Unit dosage form as in claim 10, characterized by the fact that more particularly the bioadhesion agent is hydroxypropylcellulose.

12. Unit dosage form as in claim 1, characterized by the fact that the agent to gel the lipophilic agent is chosen from among the group comprising silica, aluminum monostearate, aluminum tristearate, cetyl alcohol.

13. Unit dosage form as in claim 12, characterized by the fact that more particularly the gellant for the lipophilic agent is silica.

14. Unit dosage form as in claim 1, characterized by the fact that its inner phase, compatible with the rubber latex of a condom, corresponds to the general formula:

Benzalkonium chloride (50% solution)	0.265 to 2.65 g
Silica	5 to 7 g
Hydroxypropylcellulose	6 to 8 g
Polyoxyethylene glycol 7-glycerylcocoate	6 to 11 g
Polyoxyethylene glycol 400	4 to 6 g
Silicone oil	qs 100 g

15. Process to obtain the unit dosage form in accordance with claim 14, characterized by the fact that it consists of the:

- a) Addition, with stirring, of a solution of benzalkonium chloride to silicone oil,
- b) Incorporation into mixture a) of polyoxyethylene glycol 400 and polyoxyethylene glycol 7-glyceryl-cocoate in liquid form,
- c) Mixing of product b) for a sufficient length of time to obtain good homogenization,
- d) Addition to product c) of hydroxypropylcellulose,
- e) Mixing of product d),
- f) Incorporation of silica, and
- g) Stirring just until the final product is obtained, which is then introduced into the jacket containing gelatin.

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/19195 (43) Date de publication internationale: 27 juin 1996 (27.06.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01712 (22) Date de dépôt international: 21 décembre 1995 (21.12.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/15501 22 décembre 1994 (22.12.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRE INNOTHERA (FR/FR); 10, avenue Paul-Vaillant-Couturier, F-94111 Arcueil (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): MEIGNANT, Catherine (FR/FR); 42-52, rue de l'Aqueduc, F-75010 Paris (FR). (74) Mandataire: DUPUIS-LATOUR, Dominique; Cabinet Bardehle, Pagenberg & Partner, 45, avenue Montaigne, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LR, LT, LV, MD, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: UNITARY VAGINAL DOSAGE FORM USEFUL AS A LOCAL CONTRACEPTIVE AND/OR FOR COMBATting SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AND/OR HIV (54) Titre: FORME GALENIQUE UNITAIRE DESTINEE A LA VOIE VAGINALE UTILISABLE COMME CONTRACEPTIF LOCAL ET/OU POUR COMBATTRE LES MALADIES SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES ET/OU LES VIH (57) Abstract <p>Dosage form comprising, firstly, an outer envelope comprising gelatine and, secondly, an inner non-aqueous liquid or semi-liquid phase containing an active ingredient in a solution. The invention is characterized in that the active ingredient consists of a spermicide and the inner phase includes, in addition to the active ingredient: a major proportion of a lipophilic agent compatible with the rubber latex forming a condom; a minor proportion of at least one hydrodispersible agent; at least one bioadhesion agent; and at least one gelling agent for the lipophilic agent. Said vaginal dosage form combines the advantages associated with a soft capsule with spermicidal, antiseptic and lubricating properties. It can be used safely in conjunction with condoms without altering their rubber latex composition.</p> (57) Abrégé <p>Cette forme galénique, qui comprend, d'une part, une enveloppe externe comportant de la gélatine et, d'autre part, une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse contenant un principe actif en solution, est caractérisée en que le principe actif est constitué d'un spermicide et en ce que la phase interne comporte, outre le principe actif: en proportion majoritaire, un agent lipophile compatible avec le latex de caoutchouc d'un préservatif; en proportion minoritaire, au moins un agent hydrodispersible; au moins un agent de bioadhésion; et au moins un agent gélifiant de l'agent lipophile. Cette forme galénique destinée à la voie vaginale, qui procure les avantages connus de la capsule molle, présente des propriétés à la fois spermicides, antiseptiques et lubrifiantes et, de plus, est compatible de façon sûre avec les préservatifs, sans risque de détérioration du latex de caoutchouc de ces derniers.</p>		

**Forme galénique unitaire destinée à la voie vaginale
utilisable comme contraceptif local et/ou pour combattre
les maladies sexuellement transmissibles et/ou les VIH**

- 5 La présente invention concerne une forme galénique unitaire de type capsule molle, c'est-à-dire comprenant, d'une part, une enveloppe externe comprenant de la gélatine et, d'autre part, une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse contenant un principe actif spermicide en solution.
- 10 Plus particulièrement, elle concerne une forme galénique de ce type destinée à la voie vaginale, utilisable comme contraceptif local et/ou pour combattre les maladies sexuellement transmissibles et/ou les VIH.
- 15 Il existe à l'heure actuelle de nombreux produits spermicides sous forme d'ovules, de crèmes, d'éponges imprégnées de crème ou de solutions et de comprimés pour la contraception locale. Les agents spermicides sont tous, par nature des tensio-actifs (agents de surface).
- Par exemple, les US-A-4 983 393 et US-A- 5 069 906 décrivent une composition de gel solidifié qui se dissout en présence des fluides vagi-

naux, le EP-A-0 587 431 décrit un ovule se dissolvant dans le vagin, comprenant une mousse lyophilisée hydrosoluble et un spermicide et le US-A-4 187 286 décrit un ovule comprenant un mélange de polyéthylène glycol, un spermicide, un agent épaississant, un agent effervescent et de l'acide alginique. Le EP-A-0 359 402 décrit un ovule contraceptif à effet prolongé comprenant un spermicide, une gomme polymère, un agent dispersant et, comme excipient majeur, un polyoxyéthylène glycol (PEG), mais il s'agit d'une forme galénique homogène et solide, dont la composition ne pourrait être adaptée à une phase interne de capsule molle compte tenu du caractère fortement hydrophile du PEG qui dés-structurerait spontanément la phase externe de gélatine.

La forme galénique dite "capsule molle" est, quant à elle, bien connue, avec une phase externe initialement solide — donc aisée à manipuler et à mettre en place — comportant de la gélatine, notamment constituée de gélatine et de glycérine, enfermant une phase interne liquide ou semi-liquide renfermant un agent thérapeutique.

Par exemple, le FR-A-2 372 635 décrit une capsule molle dont la phase interne est majoritairement constituée d'un tensio-actif, donc incompatible avec une utilisation par voie vaginale pour des raisons d'intolérance par la muqueuse ; le EP-A-0 121 321 décrit une capsule molle comprenant un principe actif dissous ou en suspension et une composition empêchant la fragilisation de la capsule molle.

Par ailleurs, le développement ces dernières années des maladies sexuellement transmissibles (MST), dont notamment les infections par les VIH, a conduit à un usage de plus en plus large des préservatifs.

Il est cependant recommandé d'associer l'usage du préservatif à celui d'un agent lubrifiant approprié, c'est-à-dire qui ne dégrade pas les propriétés de résistance mécanique du préservatif et n'augmente pas sa porosité du fait d'une attaque du latex.

Par exemple, le EP-A-0 457 127 décrit un lubrifiant à base d'huile de silicone pour traiter le latex des préservatifs, le EP-A-0 475 664 décrit une composition lubrifiante et son utilisation avec des préservatifs, et le FR-A-2 666 587 décrit un lubrifiant comprenant un polydiméthylsiloxane.

D'autre part, il est également recommandé d'associer pour une plus

grande sécurité l'usage du préservatif à celui d'un produit spermicide (lorsque le préservatif est utilisé à des fins de contraception) et/ou à celui d'un agent protecteur à l'égard des infections sexuellement transmissibles (lorsque le préservatif est utilisé à des fins de prévention des MST).

L'un des buts de l'invention est de proposer une forme galénique qui réponde à ces différents besoins grâce une forme unitaire destinée à la voie vaginale, offrant les avantages connus de la capsule molle, qui présente des propriétés à la fois spermicides, antiseptiques et lubrifiantes et qui soit de plus compatible de façon sûre avec les préservatifs, sans risque de détérioration du latex de caoutchouc de ces derniers.

En effet, selon des études bibliographiques, un grand nombre de formulations administrées par voie vaginale (gels, ovules, capsules molles et analogues) ont la propriété d'altérer les caractéristiques physiques du latex de caoutchouc des préservatifs.

Un problème majeur réside en effet dans le fait que le latex de caoutchouc des préservatifs perd ses propriétés, notamment de résistance à l'éclatement, lorsqu'il est mis au contact d'un grand nombre de formulations administrées par voie vaginale.

D'un autre côté, la forme galénique doit être bien tolérée, stable, et galéniquement acceptable.

Elle doit répondre à de nombreuses exigences, à savoir :

- procurer une bioadhésion pour éviter au maximum le phénomène d'écoulement,
- assurer une compatibilité des véhicules avec le principe actif,
- favoriser l'homogénéisation de la phase interne avec les sécrétions vaginales en apportant un certain caractère hydrophile, tout en assurant que ce caractère hydrophile soit compatible avec la phase externe comportant de la gélatine afin de ne pas la dénaturer (autrement la capsule fondrait d'elle-même avant même d'être utilisée),
- choisir des ingrédients compatibles à la fois avec la phase externe et le latex de caoutchouc des préservatifs.

La présente invention résout les problèmes mentionnés ci-dessus en proposant une forme galénique unitaire du type précité, caractérisée

en ce que le principe actif est constitué d'un spermicide et en ce que la phase interne comporte, outre le principe actif : en proportion majoritaire, un agent lipophile compatible avec le latex de caoutchouc d'un préservatif ; en proportion minoritaire, au moins un agent hydrodispersible ; au moins un agent de bioadhésion ; et au moins un agent gélifiant de l'agent lipophile.

Selon un certain nombre de caractéristiques subsidiaires avantageuses :

- 10 — le spermicide est choisi parmi le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le chlorure de cétyl pyridinium, le chlorure de méthylbenzéthonium, le bromure de tétradécyltriméthyl ammonium, le bromure de benzalkonium, les éthers monylphényles, les éthers lauryliques, les octoxynols, ce spermicide étant plus particulièrement de nature cationique, et avantageusement le chlorure
15 de benzalkonium ;
- l'agent lipophile compatible avec le latex de caoutchouc d'un préservatif est une huile de silicone ;
- l'agent hydrodispersible est un composé non ionique non tensio-actif, de préférence choisi parmi le groupe comprenant les esters d'acides gras et de polyols, l'éther d'alcool laurique et de polyéthylène
20 glycol, l'huile de ricin polyoxyéthylénée, les glycérides polyoxyéthylénés, les polyoxyéthylène glycols, les sucroglycérides d'huiles de palme et l'éthyldiéthylèneglycol rectifié, avantageusement un mélange de 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol et de polyoxyéthylène glycol ;
- 25 — l'agent de bioadhésion est un polymère biocompatible, de préférence choisi parmi les acides carboxyvinyles, la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la gélose,
30 le silicate d'aluminium, les carraghénates, la gomme de caroube, plus particulièrement l'hydroxypropylcellulose ;
- l'agent gélifiant de l'agent lipophile est choisi parmi le groupe comprenant la silice, le monostéarate d'aluminium, le tristéarate d'aluminium, l'alcool cétylique, plus particulièrement la silice ;
- 35 — la phase interne compatible avec le latex de caoutchouc d'un pré-

servatif répond à la formule générale : chlorure de benzalkonium, solution à 50 %, 0,265 à 2,65 g ; silice, 5 à 7 g ; hydroxypropylcellulose, 6 à 8 g ; 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol, 9 à 11 g ; polyoxyéthylène glycol 400, 4 à 6 g ; huile de silicone, q.s. 100 g.

- 5 L'invention a également pour objet un procédé d'obtention de la forme galénique unitaire, qui est caractérisé en ce qu'il consiste : a) à ajouter sous agitation une solution de chlorure de benzalkonium à de l'huile de silicone ; b) à incorporer au mélange a) du polyoxyéthylène glycol 400 et du 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol sous forme
10 liquide ; c) à mélanger le produit b) selon une durée suffisante pour obtenir une bonne homogénéisation ; d) à ajouter au produit c) de l'hydroxypropylcellulose ; e) à mélanger le produit d) ; f) à incorporer de la silice ; et g) à agiter jusqu'à obtention du produit final, qui est introduit dans l'enveloppe comprenant de la gélatine.

15

◇

Divers avantages et caractéristiques de la présente invention ressortiront des exemples de réalisation ci-après.

- 20 Dans tous les exemples de la présente invention on mentionne le contenu de la phase interne, étant bien entendu que celle-ci est introduite dans une enveloppe externe comportant de la gélatine, notamment une enveloppe externe de gélatine/glycérine connue sous la dénomination de "capsule molle".
- 25 Les exemples sont donnés, sauf indication contraire, pour une quantité de 100 grammes.

Exemple 1

30	Chlorure de benzalkonium, solution à 50 %	2,65 g
	Tristéarate d'aluminium	2 g
	Méthylcellulose	10 g
	Glycérides polyoxyéthylénés (Labrafil CS 1944®)	10 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
35	(soit huile 75,35 % et agent hydrodispersible 10 %)	

Exemple 2

	Nonoxynol 9	8 g
5	Alcool cétylique	5 g
	Acide carboxyvinyle (Carbopol 944 P®)	2 g
	Hydroxypropylméthylcellulose	5 g
	Polyoxyéthylène glycol 400	7 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
10	(soit huile 73 % et agent hydrodispersible 7 %)	

Exemple 3

	Ether laurylique (Laureth 9)	7 g
15	Silice	5 g
	Acide carboxyvinyle (Carbopol 944 P®)	2 g
	Monolaurate de polyoxyéthylène glycol 400	4 g
	Glycérides polyoxyéthylénés (Labrafil CS 1944®)	8 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
20	(soit huile 74 % et agents hydrodispersibles 12 %)	

Exemple 4

	Chlorure de benzalkonium, solution à 50 %	2 g
25	Silice	5 g
	Méthylcellulose	8 g
	Huile de ricin polyoxyéthylénée	5 g
	7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol (Cétiol HE®)	8 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
30	(soit huile 72 % et agents hydrodispersibles 13 %)	

Exemple 5

	Chlorure de benzéthonium	1 g
35	Monostéarate d'aluminium	2 g

	Hydroxypropylméthylcellulose	7 g
	7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol (Cétol HE®)	9 g
	Polyoxyéthylène glycol 400	6 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
5	(soit huile 75 % et agents hydrodispersibles 15 %)	

Exemple 6

	Octoxinol 9	6 g
10	Alcool cétylique	5 g
	Acide carboxyvinyle (Carbopol EX 55®)	3 g
	Glycérides polyoxyéthylénés (Labrafil CS 1944®)	7 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
	(soit huile 79 % et agent hydrodispersible 7 %)	

15

Exemple 7

	Chlorure de méthylbenzéthonium	1,5 g
	Silice	6 g
20	Carboxyméthylcellulose	7 g
	Monolaurate de polyoxyéthylène glycol 400	4 g
	Éthyl-diéthyl-èneglycol rectifié (Transcutol®)	2 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
	(soit huile 79,5 % et agents hydrodispersibles 6 %)	

25

Exemple 8

	Chlorure de benzalkonium, solution à 50 %	2,52 g
	Tristéarate d'aluminium	1,5 g
30	Méthylcellulose	5 g
	Glycérides polyoxyéthylénés (Labrafil CS 1944®)	8 g
	Polyoxyéthylène glycol 200	4 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
	(soit huile 78,98 % et agents hydrodispersibles 12 %)	

35

Exemple 9

	Chlorure de benzalkonium, solution à 50 %	2,52 g
	Silice	6 g
5	Hydroxypropylcellulose	7 g
	7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol (Cétiol HE®)	10 g
	Polyoxyéthylène glycol 400	5 g
	Huile de silicone	q.s. 100 g
	(soit huile 69,48 % et agents hydrodispersibles 15 %)	

10

La forme galénique unitaire selon l'invention telle qu'illustrée par les exemples ci-dessus présente l'avantage d'être à la fois lubrifiante et spermicide, tout en ayant également des propriétés efficaces contre les maladies sexuellement transmissibles et les VIH, ceci en restant parfaitement compatible avec le latex de caoutchouc des préservatifs.

15

Les essais de compatibilité entre la forme galénique unitaire de l'invention et le latex de caoutchouc des préservatifs selon la norme AFNOR NF S 97-031 de mai 1993 ont montré qu'il ne se produisait en aucune façon une dégradation significative des propriétés des préservatifs, notamment de leur résistance à l'éclatement.

20

Des essais ont été mis en œuvre au Laboratoire national d'essais sur des échantillons présentés, à savoir 50 capsules molles correspondant à la formulation de l'exemple 9 ci-dessus.

25

La procédure d'essais était la suivante : un essai d'éclatement (mesure du volume et de la pression d'éclatement) tel que défini dans la norme NF S 97-031 de mai 1993, § 5.2 a été réalisé sur 20 préservatifs masculins de chaque référence, dans les conditions ci-dessous :

- préservatifs masculins prêts à l'emploi (lubrifiés et conditionnés sous emballage individuel) ;
- 30 — préservatifs masculins mêmes conditions que ci-dessus, ayant en plus une quantité de 500 ± 30 mg de produit référencé ci-dessus appliqué au pinceau pendant 30 minutes.

Les trois références de préservatifs masculins utilisés pour les essais étaient :

- 35 — Prophyltex "SN Spécial", surface lisse, n° de lot : 231 005 -

épaisseur : 60 μm ;

— Prophyltex "Stymulève", surface texturée, n° de lot : 341 201 -
épaisseur : 60 μm ;

5 — Manix "Contact", surface lisse, n° de lot : LD 103 F12 - épaisseur :
50 μm .

Les résultats obtenus ont été les suivants :

10	Référence préservatif	Volume d'éclatement		Pression d'éclatement	
		(dm ³)		(kPa)	
		non enduit	enduit	non enduit	enduit
<hr/>					
	Prophyltex "SN Spécial" :				
	valeur moyenne	30,2	40,2	1,87	1,92
15	écart-type	4,6	1,9	0,18	0,08
	Prophyltex "Stymulève" :				
	valeur moyenne	37,9	32,2	1,65	1,60
	écart-type	5,2	8,2	0,09	0,10
	Manix "Contact" :				
20	valeur moyenne	37,9	40,4	1,56	1,46
	écart-type	5,2	5,1	0,08	0,12

25 Ces essais permettent de conclure à une absence de modification
significative du volume et de la pression d'éclatement avant et après
application d'une quantité de produit selon l'invention.

30 Pour satisfaire aux concepts de bioadhésion de la forme galénique
de l'invention et éviter au maximum le phénomène d'écoulement, la
phase interne renferme dans les exemples de la présente invention des
polymères bioadhésifs biocompatibles ayant la propriété d'incorporer
au maximum l'humidité pour augmenter la viscosité de la forme galé-
nique unitaire de l'invention et pour prolonger ainsi le maintien de cet-
te forme *in situ*.

35 La compatibilité des véhicules avec l'agent de surface cationique
constituant le principe actif est obtenue par l'utilisation d'excipients

non ioniques.

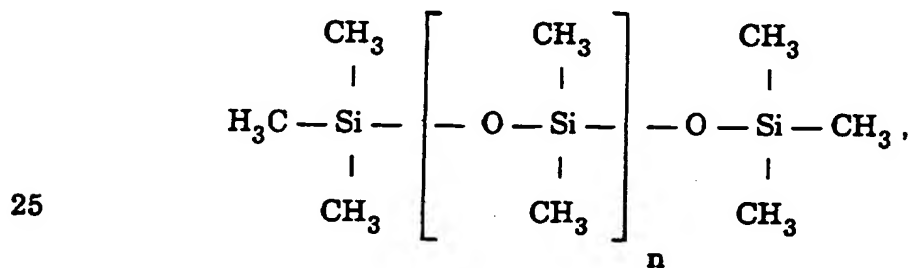
Pour satisfaire aux concepts de bioadhésion, on introduit des polymères non ioniques compatibles avec la phase interne, et ces polymères non ioniques sont de préférence des dérivés cellulosiques.

5 Le phénomène d'écoulement par gélification de la phase interne non aqueuse est évité au maximum par l'utilisation d'un agent gélifiant de l'agent lipophile.

Dans l'invention, au moins un des ingrédients de la phase interne favorise l'homogénéisation du dérivé lipophile qui est le constituant essentiel de la phase grasse avec les sécrétions vaginales en apportant un certain caractère hydrophile à la forme galénique unitaire. Ce caractère doit néanmoins rester compatible avec la phase externe car, en effet, sous l'influence d'une hydrophilie interne trop importante, la trame externe de gélatine serait détruite.

15 Le constituant lipophile de l'invention est compatible avec l'agent de surface, avec l'enveloppe comportant de la gélatine et surtout avec le latex de caoutchouc des préservatifs. Dans la présente invention, l'agent lipophile utilisé est une huile de silicone, notamment du polydiméthylsiloxane répondant à la formule :

20



dans laquelle n est compris entre 400 et 1200.

Il s'agit d'un liquide limpide, incolore, inodore, de diverses viscosités, pratiquement insoluble dans l'eau et dans le méthanol, miscible à l'acétate d'éthyle, au chloroforme, à l'éther, à la méthyléthylcétone, au tétrachlorure de carbone et au toluène, et très peu soluble dans l'eau.

L'huile de silicone utilisée, qui est du diméthylpolysiloxane de type Diméticone 1000®, est conforme à la pharmacopée française dixième édition et à la pharmacopée européenne deuxième édition. La viscosité

est comprise entre 950.10^{-6} et $1050.10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ (950 et 1050 centistokes).

La présente invention concerne donc une forme galénique unitaire destinée à la voie vaginale sous forme d'une capsule molle, particulièrement appropriée pour être utilisée avec le latex de caoutchouc des préservatifs, qui procure une action contraceptive avec des propriétés efficaces contre les maladies sexuellement transmissibles et les VIH.

10

15

20

25

30

35

REVENDICATIONS

1. Forme galénique unitaire destinée à la voie vaginale utilisable comme contraceptif local et/ou pour combattre les maladies sexuellement transmissibles et/ou les VIH, comprenant, d'une part, une enveloppe externe comportant de la gélatine et, d'autre part, une phase interne liquide ou semi-liquide non aqueuse contenant un principe actif en solution, caractérisée en ce que le principe actif est constitué d'un spermicide et en ce que la phase interne comporte, outre le principe actif : en proportion majoritaire, un agent lipophile compatible avec le latex de caoutchouc d'un préservatif ; en proportion minoritaire, au moins un agent hydrodispersible ; au moins un agent de bioadhésion ; et au moins un agent gélifiant de l'agent lipophile.
2. Forme galénique unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que le spermicide est choisi parmi le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le chlorure de cétyl pyridinium, le chlorure de méthylbenzéthonium, le bromure de tétradécyltriméthyl ammonium, le bromure de benzalkonium, les éthers monylphényliques, les éthers lauryliques, les octoxynols.
3. Forme galénique unitaire selon la revendication 2, caractérisée en ce que le spermicide est plus particulièrement de nature cationique.
4. Forme galénique unitaire selon la revendication 3, caractérisée en ce que le spermicide est le chlorure de benzalkonium.
5. Forme galénique unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent lipophile compatible avec le latex de caoutchouc d'un préservatif est une huile de silicone.
6. Forme galénique unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent hydrodispersible est un composé non ionique non tensio-actif.

7. Forme galénique unitaire selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'agent hydrodispersible non ionique non tensio-actif est choisi parmi le groupe comprenant les esters d'acides gras et de polyols, l'éther d'alcool laurique et de polyéthylène glycol, l'huile de ricin polyoxyéthylénée, les glycérides polyoxyéthylénés, les polyoxyéthylène glycols, les sucroglycérides d'huiles de palme et l'éthyldiéthylèneglycol rectifié.

8. Forme galénique unitaire selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent hydrodispersible non ionique non tensio-actif est un mélange de 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol et de polyoxyéthylène glycol.

9. Forme galénique unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent de bioadhésion est un polymère biocompatible.

10. Forme galénique unitaire selon la revendication 9, caractérisée en ce que le polymère est choisi parmi les acides carboxyviniliques, la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la géllose, le silicate d'aluminium, les carraghénates, la gomme de caroube.

11. Forme galénique unitaire selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent de bioadhésion est plus particulièrement l'hydroxypropylcellulose.

12. Forme galénique unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent gélifiant de l'agent lipophile est choisi parmi le groupe comprenant la silice, le monostéarate d'aluminium, le tristéarate d'aluminium, l'alcool cétylique.

13. Forme galénique unitaire selon la revendication 12, caractérisée en ce que l'agent gélifiant de l'agent lipophile est plus particulièrement la silice.

14. Forme galénique unitaire selon la revendication 1, caractérisée en ce que sa phase interne compatible avec le latex de caoutchouc d'un préservatif répond à la formule générale :

5	Chlorure de benzalkonium, solution à 50 %	0,265 à 2,65 g
	Silice	5 à 7 g
	Hydroxypropylcellulose	6 à 8 g
	7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol	9 à 11 g
	Polyoxyéthylène glycol 400	4 à 6 g
10	Huile de silicone	q.s. 100 g

15. Procédé d'obtention de la forme galénique unitaire selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il consiste :

- a) à ajouter sous agitation une solution de chlorure de benzalkonium à de l'huile de silicone,
- b) à incorporer au mélange a) du polyoxyéthylène glycol 400 et du 7-glycéryl-cocoate de polyoxyéthylène glycol sous forme liquide,
- c) à mélanger le produit b) selon une durée suffisante pour obtenir une bonne homogénéisation,
- d) à ajouter au produit c) de l'hydroxypropylcellulose,
- e) à mélanger le produit d),
- f) à incorporer de la silice et
- g) à agiter jusqu'à obtention du produit final, qui est introduit dans l'enveloppe comprenant de la gélatine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/FR 95/01712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR,A,2 372 635 (R. P. SCHERER) 30 June 1978 see claims 1,5,6,9 see page 3, line 8 - page 4, line 15 ---	1-7,9, 10,12,13
Y	EP,A,0 359 402 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 21 March 1990 cited in the application see claims 1-15 -----	1-7,9, 10,12,13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 1996

Date of mailing of the international search report

12.03.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ional Application No

PCT/FR 95/01712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2372635	30-06-78	AU-B- 3111677	07-06-79
		DE-A- 2753526	08-06-78
		JP-A- 53072814	28-06-78

EP-A-0359402	21-03-90	US-A- 4999342	12-03-91
		AU-B- 623427	14-05-92
		AU-B- 3959989	22-02-90
		JP-A- 2104517	17-04-90

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PC1/FR 95/01712

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K9/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR,A,2 372 635 (R. P. SCHERER) 30 Juin 1978 voir revendications 1,5,6,9 voir page 3, ligne 8 - page 4, ligne 15 ---	1-7,9, 10,12,13
Y	EP,A,0 359 402 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 21 Mars 1990 cité dans la demande voir revendications 1-15 -----	1-7,9, 10,12,13
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>* "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>* "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>* "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>* "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>* "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>* "X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>* "Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>* "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">4 Mars 1996</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">12.03.96</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Ventura Amat, A</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Internationale No

PCI/FR 95/01712

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2372635	30-06-78	AU-B- 3111677	07-06-79
		DE-A- 2753526	08-06-78
		JP-A- 53072814	28-06-78

EP-A-0359402	21-03-90	US-A- 4999342	12-03-91
		AU-B- 623427	14-05-92
		AU-B- 3959989	22-02-90
		JP-A- 2104517	17-04-90

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.